

昭和49年10月22日

特許庁長官 青島英雄殿

1. 発明の名称 <sup>セイゾウホウホウ</sup>  
O-アシルハイグナミンの製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3. 発明者

正所 <sup>フナキヨウホウゴウ</sup>  
東京都文京区本郷6丁目25-4  
氏名 オカモトシロ (外2名)  
岡本 彦

4. 特許出願人

正所 <sup>カンヤシタカワチヨウ</sup>  
福井県勝山市立川町1丁目3-14  
(〒911)

氏名 <sup>ホクリクセイヤク</sup>  
北陸製薬株式会社

代表取締役 イ トウ ヤス オ夫

5. 代理人

正所 東京都渋谷区神宮前2-2-59-417  
氏名 弁理士(6334) 砂川五郎

49-121715

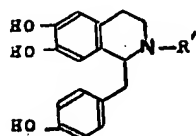
明 細 書

1. 発明の名称

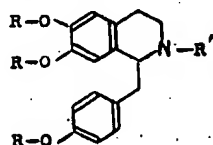
O-アシルハイグナミンの製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、R'はN-保護基で、換放基元によつて容易に脱離する基を示す。) で表わされる化合物をアシル化する事を特徴とする一般式



(式中、R'は留記と同意義、Rはアシル基を示す。) で表わされるN-置換-O-アシルハイグナミンの製造方法。

⑬ 日本国特許庁

# 公開特許公報

⑪特開昭 51-48677

⑬公開日 昭51.(1976)4.26

⑭特願昭 49-121715

⑮出願日 昭49.(1974)10.22

審査請求 有 (全3頁)

庁内整理番号

6244

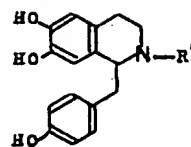
⑫日本分類

16 E 433

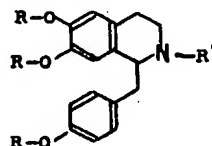
⑬ Int. Cl<sup>2</sup>

C07D217/20

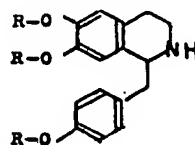
(2) 一般式



(式中R'はN-保護基で、換放基元によつて容易に脱離する基を示す) で表わされる化合物をアシル化反応に付して、一般式



(式中R'は留記と同意義、Rはアシル基を表わす) で表わされる化合物とし、次いで換放基元を行い、R'を脱離させ、場合により造塩することを特徴とする一般式

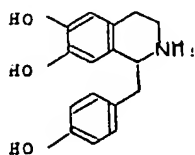


(式中Rは前記と同意義)で表わされるO-アシルハイグナミン及びその塩類の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明はO-アシルハイグナミン及びその塩類の製造方法に係る。

本発明の目的はハイグナミンの安定性を増大せしめ、又薬理作用を持続せしめることにある。本発明者等はトリカブトの強心作用に着目し、その有効成分であるハイグナミンを分離することに成功した。ハイグナミン塩酸塩は融点260℃(分解)の無色板状晶であり、水、メタノールに可溶で、クロロホルム、エーテル、アセトンに不溶であり、塩化第二鉄呈色反応は暗青色を呈する。ハイグナミンの化学構造式を次に示す。



ハイグナミン塩酸塩はトノサマ蛙の湧出心臓

-3-

物質名	強心活性度	安定性	作用持続性
ハイグナミン塩酸塩	$10^{-9}$	7時間	0.5分
O-トリアセチルハイグナミン	$2 \times 10^{-9}$	50	5.0
O-トリアセチルハイグナミン酢酸塩	$2 \times 10^{-9}$	60	5.0
O-トリベンゾイルハイグナミン	$5 \times 10^{-9}$	50	5.0

上記の表から、アシル誘導体が意外にもハイグナミン塩酸塩に比べて安定性及び作用持続性の点で極めて優れていることが判る。

次に本発明における一般的製造方法を記す。

N-置換(N-カルボベンゾキシ、N-ベンジル等)ハイグナミンに種々のアシル化剤を用させ、O-アシル-N-置換(N-カルボベンゾキシ、N-ベンジル等)ハイグナミンを得る。更にこれらをアルコール等に溶解し、触媒を用いて接触還元を行う。反応後触媒を除去し触媒を留去した後、適当な方法で精製することにより、O-アシルハイグナミンを得る。上記O-アシルハイグナミンをアルコール等に溶解

を用いる八木法において最小有効濃度 $10^{-9} \sim 10^{-10}$ という高希釈で活性を有する。又強心作用及び強壮、強精作用を有し、強心薬、強壮強精薬として有効な医薬品と成り得るものである。しかしながらハイグナミン塩酸塩は中性あるいはアルカリ性溶液中で酸化されやすく非常に不安定な化合物であり、又強心作用時間も短い(室温に於ける安定度はpH10, 半減期3分、pH9, 15分、pH8, 45分、pH7, 300分)。

そこで生体内で比較的容易に加水分解され、ハイグナミンにもどるO-アシレートにすることにより強心活性を弱めることなく、安定化しかつ作用を持続せしめることに成功し、強心薬、強壮強精薬として利用する際有利な条件を備えるに致つた。

-4-

した溶液に無機及び有機酸類のアルコール等の溶液を加え、有機溶媒を留去し、析出する結晶をメタノール、エタノール、水等で再結晶すれば、O-アシルハイグナミン塩類が得られる。

本発明において用いられるアシル化剤は無水酢酸-ピリジン又は酢酸ナトリウム、無水酢酸-塩化亜鉛、塩化アセチル-水酸化ナトリウム等のアセチル化剤、ベンゾイルクロライド-炭酸ナトリウム等のベンゾイル化剤、パラトリルクロライド-水酸化ナトリウム等の置換ベンゾイル化剤である。接触還元を用いられる触媒として、パラジウム-炭、白金黒等があげられる。

又本発明に用いられる酸として、無機酸は塩酸、硫酸、臭化水素酸等であり、又有機酸は酢酸、酪酸等の脂肪酸、蔞酸、マロン酸等の飽和カルボン酸、酒石酸、乳酸等の酸素酸、安息香酸、サリチル酸等の芳香族酸である。

以下に本発明を実施例により説明する。

#### 実施例1

O-トリアセチルハイグナミンの製造

-5-

-628-

-6-

BEST AVAILABLE COPY

(1) O-トリアセチル-N-カルボベンゾキシ  
ハイグナミン

N-カルボベンゾキシハイグナミン350  
gをピリジン35Lに溶解し、20~30℃  
で攪拌下、無水酢酸700gを滴下し、さら  
に12時間室温下反応させる。反応後、反応  
液を35Lの氷水中に投中し、析出する油状  
物質をクロロホルム5Lで2回抽出する。抽  
出液より溶媒を留去すると無色油状物質410  
g(収率90%)を得る。

## (2) O-トリアセチルハイグナミン

O-トリアセチル-N-カルボベンゾキシ  
ハイグナミン410gを10Lのメタノール  
に溶解し、さらに5%パラジウム-炭素40  
gを加え、水素気流中室温にて2時間接触還  
元を行う。反応後、触媒を吸引濾過にて除去  
し、メタノールを留去すると無色の結晶が析  
出し、これをエタノール-イソブルエーテル  
より再結晶し、無色の結晶260g(収率  
88%)を得る。本品の融点は206℃であ

-7-

を留去すると無色の結晶が析出し、これをエ  
タノール-イソプロピルエーテルより再結晶  
し、無色の結晶324g(収率85%)を得  
る。本品の融点は206℃である。

## 実施例3

O-トリアセチルハイグナミン酢酸塩の  
製造

O-トリアセチルハイグナミン381gを  
エタノール4Lに溶解し、酢酸90gを酢酸  
エチル1Lに溶解したものを攪拌しながら加  
える。溶媒を留去し、析出した粉末をエタノ  
ールより再結晶し、無色の結晶450g(収  
率95%)を得る。本品の融点は214℃で  
ある。

代理人

井越士 砂川五郎

る。

## 実施例2

O-トリアセチルハイグナミンの製造

(1) O-トリアセチル-N-ベンジルハイグナ  
ミン

N-ベンジルハイグナミン361gを無水  
酢酸1Lに懸濁せしめ、氷水中で10℃以下  
に冷却し、無水酢酸ナトリウム100gをよ  
く攪拌しながら添加する。ついで温度を徐々  
に上げ、50℃で3時間反応させ、反応後、  
反応液を10Lの氷水中に投入し、析出する  
油状物質を酢酸エチル5Lで2回抽出する。  
抽出液より溶媒を留去すると無色油状物質  
450g(収率94%)を得る。

## (2) O-トリアセチルハイグナミン

O-トリアセチル-N-ベンジルハイグナ  
ミン487gを10Lのメタノールに溶解し  
更に10%パラジウム炭25gを加え、水素  
気流中室温にて2時間接触還元を行う。反応  
後、触媒を吸引濾過にて除去し、メタノール

-8-

## 6. 添付書類の目録

(1) 明 細 書	1 通
(2) 委 任 状	1 通
(3) 願 書 圖 本	1 通
(4) 審 査 請 求 書	1 通

## 7. 前記以外の発明者

住 所	静岡県小笠 551-1
氏 名	コ スゲ タク オ 小 菅 卓 夫
住 所	静岡県瀬名 200-1-16号
氏 名	ココ タ マサ ミ 横 田 正 実